

Warszawa, dn. 12.03.19

Sławomir Bojarowski  
Wydział Chemii UW  
Pracownia Krystalochemii

Autoreferat rozprawy doktorskiej pt.:

***Zastosowanie nowych uproszczonych modeli gęstości elektronowych do oszacowywania  
właściwości elektrostatycznych cząsteczek***

Promotor pracy dr hab. Paulina M. Dominiak (prof. UW)

Energia oddziaływań elektrostatycznych, zdefiniowana jako pierwsza poprawka w rachunku zaburzeń, może mieć najistotniejszy wkład do całkowitej energii oddziaływań. Jest to szczególnie prawdziwe dla cząsteczek polarnych, takich jak makromolekuły o znaczeniu biologicznym: białka, nici DNA/RNA. Często nosi ona nazwę energii kulombowskiej, gdyż przypomina energię oddziaływania *zamrożonych* ładunków znaną z mechaniki klasycznej. Stąd najprostsze modele starające się opisać oddziaływania elektrostatyczne opierają się o ładunki punktowe umiejscowione na atomach oddziałujących cząsteczek. Zaletą tego typu uproszczenia jest wyjątkowo krótki czas obliczeń. Z drugiej strony błąd tej metody jest stosunkowo duży, gdy przyrówna się wyniki do obliczeń *ab initio*. Spowodowane jest to, przede wszystkim, brakiem opisu anizotropii ładunku czy efektów penetracyjnych. O ile na dużych odległościach efekty te są zaniedbywalne, o tyle już na odległościach równowagowych, brak uwzględniania ich w opisie oddziaływań, powoduje duże odchylenie od wartości rzeczywistych. Na przestrzeni ostatnich lat powstaje coraz to więcej rozwiązań próbujących w dokładny sposób szacować elektrostatykę, nie generując przy tym dużego kosztu obliczeniowego. Modele te zazwyczaj opierają się na wyższych momentach multipolowych przy szacowaniu efektów anizotropowych ładunku, zaś efekty penetracyjne są zazwyczaj estymowane przy pomocy różnego rodzaju funkcji wygaszających. Przy tym należy podkreślić, że im więcej parametrów pochodzących z procedury dopasowywania do danych eksperymentalnych, tym bardziej empiryczny będzie nowopowstały model. Może stać się to wadą wtedy, gdy badany układ będzie inny niż ten, przy którym model był parametryzowany.

Ciekawą odpowiedzią na wyżej wymienione zagadnienia była adaptacja podejścia gęstościowego - znanego i wykorzystywanego powszechnie w krystalografii. Bank asferycznych pseudoatomów UBDB (University at Buffalo DataBank) jest w stanie szybko zrekonstruować uśrednioną gęstość elektronową molekuł. Korzystając z UBDB można w stosunkowo krótkim czasie oszacować właściwości elektrostatyczne cząsteczek. Wstępne, dobre wyniki tego typu podejścia zasugerowały potrzebę dalszych badań.

W mojej pracy badawczej starałem się określić zarówno genezę dobrej dokładności, jak i granicę stosowalności powyższej metody. Podejście gęstościowe z definicji powinno poprawniej opisywać elektrostatykę niż punkowe monopole, czy punkowe wyższe multipole (Bojarowski et al., 2017). Gdy oddziaływujące molekuly znajdują się na tyle blisko, że chmury elektronowe przenikają się wzajemnie, następuje tak zwana penetracja ładunku. Tego typu nakładanie się chmur elektronowych powoduje, że jądra cząsteczek są mniej ekranowane, a zatem ich oddziaływanie z elektronami przeciwnej cząsteczki jest silniejsze. Stąd energia elektrostatyczna zawierająca efekty penetracyjne jest zawsze bardziej ujemna w porównaniu do analogicznych wartości, gdy uwzględnia się jedynie oddziaływania punktowych multipoli. Z przeprowadzonych przeze mnie badań wynika, że energia penetracji dla cząsteczek polarnych może wynosić nawet 50% już dla odległości równowagowej. Dla tej samej odległości, dla cząsteczek niepolarnych energia penetracyjna może stanowić 100% i być jedynym wyjaśnieniem stabilności kompleksu.

Należy podkreślić, że podejście gęstościowe stoi w kontrze do wszelkiego typu empirycznych funkcji wygaszających, starających się jedynie imitować efekty wynikające z penetracji ładunku. Opis elektrostatyki przy użyciu UBDB pozostaje zgodny z fizyką zagadnienia.

Z drugiej strony, dokładność szacowania elektrostatyki przy użyciu UBDB mogła być spowodowana bardzo dobrym opisem anizotropii ładunku. Formalizm, z którego UBDB korzysta, zapisuje asferyczność gęstości elektronowej za pomocą rozwinięcia multipolowego do heksadekapolu włącznie. Z przeprowadzonych przeze mnie badań wynika jasno, że tak duże rozwinięcie multipolowe, dla większości cząsteczek jest zbędne. Zgodnie z intuicją największe wkłady do oddziaływań wnoszą monopole, dipole i kwadrupole.

Porównanie między wkładem od efektów penetracyjnych a wkładem od efektów anizotropowych wskazało, że w przypadku UBDB, większe znaczenie ma ten pierwszy. Tym samym tak wysokie obcięcie rozwinięcia multipolowego ma mniejsze znaczenie dla poprawnego szacowania energii oddziaływań elektrostatycznych. Do jej szacowania UBDB, wraz z hybrydową metodą EPMM, korzysta z całki kulombowskiej na bliższych odległościach oraz z sumy oddziaływań multipoli na odległościach dalszych. Daje to możliwość w miarę szybkiej estymacji oddziaływań elektrostatycznych na poziomie dokładności chemicznej (1,0 kcal/mol) dla małych dimerów organicznych przy odległości równowagowej. Nie mniej jednak metoda ta jest zbyt kosztowna obliczeniowo by stosować ją do dynamiki molekularnej.

Powyższe spostrzeżenia zasugerowały odejście od rozwinięcia multipolowego UBDB na rzecz znacznego uproszczenia modelu (Bojarowski et al., 2016). Zaproponowany przeze mnie model aug-PROmol to model promolekuly, czyli sumy sferycznych gęstości atomowych, rozszerzonej o ładunki punktowe. We wstępnych etapach badań, ładunki te pochodziły z procedury dopasowywania do potencjałów elektrostatycznych wyliczonych bezpośrednio dla badanych cząsteczek, metodami chemii kwantowej (RESP). Rezultatem zastosowania aug-PROmol dla tych samych układów są wyniki na tym samym dobrym poziomie (dokładność chemiczna – 1,0 kcal/mol) co w przypadku UBDB.

Ograniczenie modelu gęstości elektronowych jedynie do sferycznych wkładów sprawiło, że cały model jest kątowno niezależny. Zatem opis gęstości można zastąpić prostą funkcją analityczną zależną jedynie od odległości. A w konsekwencji można pominąć procedurę całkowania. Tego typu funkcje analityczne wydłużają czas obliczeń jedynie o 20% w stosunku do modelu kulombowskich oddziaływań ładunków punktowych.

Ostatnim etapem procedury wdrażającej nowy model elektrostatyki, było zastosowanie innych ładunków punktowych niż te z bezpośredniego dopasowywania (Bojarowski et al., 2018). Tego typu ładunki punktowe (RESP) dają doskonałą dokładność, ale

wymagają też czasochłonnych wyliczeń potencjału elektrostatycznego. Dodatkowo bezpośrednio dopasowywanie sprawia, że tak zbudowany model może nie być w pełni transferowalny. Dlatego też przetestowałem aug-PROmol z ładunkami punktowymi z popularnej metody półempirycznej AM1-BCC oraz ze stabelaryzowanymi ładunkami RESP z bazy IPC. Wyniki uległy nieznacznemu pogorszeniu i tylko w niektórych przypadkach. W ogólności pozostają na podobnym poziomie co w przypadku badanego wcześniej UBDB. Dodatkowo potencjały elektrostatyczne wygenerowane przy użyciu aug-PROmol dla kilku cząsteczek (np. dla benzen, AcOH, AcNH<sub>2</sub>) wskazują zaskakująco dobry opis asferyczności cząsteczki, podobny do tego z UBDB, jak i do tego wyliczonego metodami *ab initio*.

Zatem model aug-PROmol posiada wszystkie zalety podejścia gęstościowego UBDB, jednocześnie bez jego największej wady. Aug-PROmol pozwala na szybkie i dokładne szacowanie energii oddziaływań elektrostatycznych, a dodatkowo jest transferowalny. Przykładem jego zastosowania może być człon elektrostatyczny w polach siłowych albo też samodzielna funkcja oceny w procedurze dokowania. Podsumowując, aug-PROmol może służyć jako narzędzie do szacowania właściwości elektrostatycznych cząsteczek w modelowaniu molekularnym, w tym i w dynamice molekularnej.

Praca doktorska była realizowana w ramach projektu: *Extending the power of X-ray analysis of macromolecular crystal data*, finansowanego przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej (POMOST/2010-2/4) oraz projektu: *Rozszerzenie zakresu stosowalności banku asferycznych pseudoatomów ze szczególnym uwzględnieniem dokładnego opisu elektrostatyki*, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (PRELUDIUM-UMO /2015/19/N/ST4/00010)

#### Bibliografia:

1. Bojarowski S. A., Kumar P., and Dominiak P. M., *A universal and straightforward approach to include penetration effects in electrostatic interaction energy estimation*, ChemPhysChem, 2016, 17, 2455-2460
2. Bojarowski S. A., Kumar P. and Dominiak P. M. *Interplay of point multipole moments and charge penetration for intermolecular electrostatic interaction energies from the University at Buffalo pseudoatom databank model of electron density*, Acta Cryst. 2017, B73, 598-609
3. Bojarowski S. A., Kumar P., Wandtke C. M., Dittrich B. and Dominiak P. M. *Universal Method for Electrostatic Interaction Energies Estimation with Charge Penetration and Easily Attainable Point Charges*, J. Chem. Theory Comput. 2018, 14, 6336- 6345